

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

Progressive Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen

**Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der carpo-farsalen
Osteodystrophien *)**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen

Vorgelegt von

Elisabeth Liersch

aus Nürnberg

1960



Dekan: Professor Dr. Eugen Schreck *

Referent: Professor Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 9. 1960.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. A. WINDORFER)

Progressive Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen

Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der carpotarsalen Osteodystrophien*

Von

E. LIERSCH und O. HÖVELS

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Januar 1961)

Progrediente osteolytische Erkrankungen sind sehr selten. Sie werden gelegentlich im Anschluß an Traumen in den betroffenen Knochenabschnitten beobachtet, können zum Verschwinden des ganzen Knochens führen und sogar auf die umgebenden knöchernen Strukturen übergreifen. Das spontane Auftreten symmetrischer, progredienter Osteolysen der Hand- und Fußwurzelknochen wurde bisher nur in einigen Fällen beschrieben. Wir hatten Gelegenheit, ein Mädchen mit derartigen Störungen zu beobachten.

Eigene Beobachtung

Anamnese

Familienanamnese. Der 42jährige Vater und die 32jährige Mutter der Patientin sind gesund. Ein *Vetter* mütterlicherseits des *Vaters* soll *verkrüppelt* gewesen sein und einen Riesenfuß gehabt haben. Er starb mit 29 Jahren an Herzschlag. Seine Geschwister sollen gesund sein. Der Ehe der Eltern entstammen folgende Kinder: 1946: Mädchen, das mit 14 Tagen nach Frühgeburt starb. 1948: Knabe, der bisher *auffälligerweise 3 Frakturen* erlitt: Nach Abspringen von einem Wagen eine Querfraktur des rechten Unterschenkels; nach Zuschlagen bei einer Rauferei eine Infraktion der Basis des rechten Metacarpale II, ebenfalls nach einer Rauferei links eine Fraktur des distalen Metacarpale II. Die Röntgenbilder zeigten jedoch keine pathologischen Knochenveränderungen im Sinne einer Osteopsathyrose. Der Knabe ist sonst normal entwickelt. 1950: Knabe, der mit einer *Klumpfußbildung rechts* und einer *rechtsseitigen Ptois* zur Welt kam. Mit 3 Jahren wurde der Klumpfuß operiert. Wir hatten Gelegenheit, den Knaben zu sehen. Als er 9 Jahre alt war, war der rechte Vorfuß adduziert, die Streckung gerade bis 90° möglich, die Abduktion und Adduktion einwandfrei. Am rechten Auge bestand eine Ptois und Abducensschwäche. 1954: Unsere Patientin.

Eigenanamnese: Elisabeth M. wurde am 7. 3. 1954 nach unauffälliger Schwangerschaft zum rechtzeitigen Termin geboren. Die Geburt war normal. Außer einer sehr kurzen Nabelschnur zeigte das Kind keinen pathologischen Befund. Geburts-

gewicht 2500 g. — Das Kind entwickelte sich gut. Mit 4 Monaten bekam es erstmals Vitamin D₃, 3mal 10 mg. Mit 7 Monaten *schonte die Patientin auffällig die rechte Hand*. Wegen Verdacht auf Fraktur des Handgelenkes wurde das Kind zu einem Facharzt für Orthopädie überwiesen, obwohl kein Trauma bekannt war. Auf der *Röntgenaufnahme* der Hände fanden sich keine Anlagen der Handwurzelknochen. Die Ulna war beiderseits mit unscharfer Epiphysenfuge gebechert. Diagnose: *leichte Ulnararthritis*. Therapie: Vitamin D (Dosis unbekannt), UV-Bestrahlung und Gipschale.

Im Januar 1955 wurde das 10 Monate alte Mädchen wegen *Schmerzen im rechten Handgelenk* in der Orthopädischen Klinik in Altdorf untersucht. Das Handgelenk war leicht verdickt, die Bewegungen kaum behindert, aber schmerzhaft. Die grobe Kraft der Hände war herabgesetzt. — *Röntgenbilder*: Regelrechte Phalangen und Metacarpalia, deren proximale Abschlußplatten unscharf sind. Die Epiphysenkerne der Phalangen und Metacarpalia und die Handwurzelknochen fehlen. Radius und Ulna sind links intakt, rechts hat die Unschärfe und Becherung der Ulna und die Unschärfe der Epiphysenlinie zugenommen (Abb. 5). Therapie: Unterarmgipsverband, Calcipot, Höhensonnenbestrahlung. Das Kind lernte allmählich laufen.

Im April 1955 war die Röntgenaufnahme der Wirbelsäule regelrecht.

Als das Kind 2 Jahre alt war, *hinkte es plötzlich auf dem rechten Fuß* und hatte *starke Schmerzen beim Auftreten*. Der Gang wurde zunehmend schlechter. Deshalb wurde der Fuß im Oktober 1956 eingegipst. Im Dezember 1956 zeigte bei dem 2½-jährigen Mädchen die *Röntgenaufnahme* des rechten Fußes eine *Zerstörung des Os naviculare*. Im Januar 1957 wurde das Kind wegen *Verdacht auf Fußgelenkstuberkulose* in die Tuberkuloseheilstätte Kutzenberg gebracht. Es ergab sich kein Anhalt für einen aktiven Lungen- oder Hilusprozeß.

Lokalbefund: Das rechte Fußgelenk war im Valgussinn deformiert, der hintere Teil des Fußrückens eingesunken, das Fußgewölbe aber noch gut erhalten. Deutliche Weichteilschwellung am medialen Fußrand. Bewegungen im oberen Sprunggelenk in Dorsalflexion frei, in Plantarflexion zu 50% eingeschränkt; unteres Sprunggelenk völlig kontrakt. Bewegungen im Lisfrankschen Gelenk frei, im Chopartschen Gelenk aber fixiert. — Deutliche Atrophie der rechten Wade.

Röntgenbilder: Am linken Fuß außer einem stark gekippten Talus, dessen distale Gelenkfläche unregelmäßig und höckrig ist, kein pathologischer Befund. Am *rechten Fuß verwachsene Knochenstruktur* und hochgradige Osteoporose der Fußwurzelknochen. *Vom Os naviculare und cuneiforme I sind nur noch unregelmäßig konturierte Reste* der Knochenstruktur zu erkennen. Die distalen Anteile des Talus und Calcaneus und die proximalen Anteile des Cuboids zeigen eine stärkere Kalkeinlagerung.

Am 1. 2. 1957 wurde das damals 3jährige Kind in Kutzenberg *operiert*. Nach Freilegung des Talus zeigte sich, daß ein *Os naviculare nicht vorhanden* war. Man fand nur noch derbes Kapselgewebe mit fraglichen Knorpelresten. Aus der Gegend des Os naviculare wurde Gewebe zur histologischen Untersuchung entnommen.

Histologischer Befund (Prof. Dr. E. MÜLLER, Pathologisches Institut der Universität Erlangen): Die derben Gewebstreifen zeigen einen Aufbau aus faserreichen, teilweise parallel angeordneten Zügen aus Bindegewebe mit unterschiedlichem Kernreichtum. In einigen Schnitten war die parallele Struktur aufgelockert und zeigte zellreichere Züge, die einen ungeordneten Verlauf erkennen ließen. Daraus resultierte stellenweise eine Knospen- und Knötchenbildung. Zwischen diesen Bindegewebszügen waren lockere Bindegewebsstrukturen zu erkennen, die von Capillaren durchzogen wurden. An einer Stelle grenzte ein schmaler Saum bzw. eine Schale aus hyalinem Knorpel an zellreiches Bindegewebe, der *starke regressive Veränderungen* aufwies. An diesen Knorpelsaum schlossen sich *nekrotische Knochenbälkchen* an. Zwischen diesen lag osteoides Gewebe, das die schmalen Spalträume zwischen den

Bälkchen erfüllte. An einer Stelle fand sich von nekrotischem Knochengewebe umschlossenes Fettmark. Granulationsgewebe oder frische entzündliche Infiltrate waren nirgends nachzuweisen. — *Diagnose:* Es handelt sich um einen *degenerativen Knochen- und Knorpelprozeß*, teilweise unter dem Bilde der Osteochondritis dissecans. Hinsichtlich der Anamnese, dem Alter der Patientin und der Lokalisation des

Prozesses dürfte die Köhlersche Erkrankung des Os naviculare im Sinne der *aseptischen Knochennekrose* in Erwägung gezogen werden.

Im August 1957 traten bei dem 3½-jährigen Mädchen auch im *linken Fuß Beschwerden* auf. Es wurde ambulant in der Tuberkuloseheilstätte Kutzenberg vorgestellt. Der Gang war unbeholfen und stampfend, weil der Fuß nicht abgerollt werden konnte. Das rechte Fußgewölbe war gut gebildet. Die Plantarflexion war etwas behindert und das untere Sprunggelenk teilweise versteift. Am linken Fuß fand sich *über dem Os naviculare eine leichte Schwellung mit Druckschmerz*. Die Plantarflexion war etwas behindert, das untere Sprunggelenk völlig kontrakt. Das *Röntgenbild* zeigte jetzt, so wie früher am rechten Fuß, eine *verwaschene Knochenstruktur*, eine *Osteoporose der Fußwurzelknochen*. Das *Os naviculare* erschien wie *angenanzt*. — Therapie: Gipsverband in Plantarflexion.

Im Laufe des 4. Lebensjahres kam es zu immer größerer Bewegungseinschränkung. Das Kind konnte nur ganz steif laufen. Am 29. 9. 1958 wurde Elisabeth M. zur ersten stationären Behandlung in die Universitäts-Kinderklinik Erlangen aufgenommen.

Mädchen

Jahre	cm	kg
5	108	18,2
	107	17,9
	106	17,6
	105	17,3
	104	17,0
4	103	16,7
	102	16,4
	101	16,1
	100	15,8
	99	15,5
3	98	15,3
	97	15,0
	96	14,7
	95	14,5
	94	14,2
	93	13,9
	92	13,6
	91	13,3
	90	13,1
	89	12,8
	88	12,5
	87	12,3
	86	12,1

Abb. 1. Somatogramme unserer Patientin im Alter von 4½ und 5½ Jahren



Abb. 2



Abb. 3

Abb. 2. Unsere Patientin im Alter von 4½ Jahren: Hypertelorismus, kurze Nase, langes Philtrum, kleiner Mund, schmale Lippen

Abb. 3. Profilaufnahme im gleichen Alter: flaches Gesicht, Progenie

Befunde

Das 4½-jährige Mädchen ist 1,02 m groß und wiegt 12,5 kg (Abb. 1).

Kopf: Das Kind hat eine auffallende flache Gesichtsebene mit tiefliegenden Augen, Hypertelorismus, kleiner, schmaler, wenig über das Gesichtspröfil hervorragenden Nase und einem kleinen Mund mit sehr schmalen Lippen (Abb. 2 u. 3).



Abb. 4. Seitliche Röntgenaufnahme des Schädels: kleiner, flacher Gesichtsschädel mit Progenie

Zahnstatus (Dr. FLEISCHER-PETERS, Kieferorthopädische Abteilung der Universitätsklinik für Zahn- und Kieferkrankheiten, Erlangen): Das Milchgebiß zeigt einen gewissen Engstand im Frontzahnbereich des Ober- und Unterkiefers. Die Frontzähne okkludieren in Kantenbißstellung, der Unterkiefer läßt eine gewisse Tendenz zu mesialer Bißlage erkennen. Der Gaumen ist normal hoch.

Röntgenbilder: Die anterior-posteriore Aufnahme zeigt außer einem *engen Oberkiefer* keinen pathologischen Befund. — Die seitliche Aufnahme läßt verstärkte *Impressiones digitatae*, eine *sehr flache Gesichtsebene* und eine Progenie erkennen (Abb. 4). — Das Fernröntgenbild zeigt einen *relativ kleinen Gesichtsschädel* bei zu

flacher Gesichtsebene. Seine kranio-metrische Auswertung ergibt eine geringe *Retro-position des Oberkiefers* bei gleichzeitiger *Anteinklination des Kauorgans*. Gnathometrisch fällt eine *starke Hypoplasie im posterioren Bereich* des Unterkiefers auf.



Abb. 5. Handwurzelaufnahme rechts im Alter von 10 Monaten (Orthopädische Klinik Altdorf): fehlende Verknöcherung von Capitulum und Hamatum, leichte Becherung der Ulna, normaler Abstand zwischen Metacarpalia und Unterarmknochen

Daraus ist auf eine funktionelle Minderleistung des Gebisses zu schließen, da auch der Kiefergrundebenenwinkel vergrößert ist. Wahrscheinlich ist die Ursache eine Hypoplasie des Masseters.

Rumpf: Allgemeine Hypotonie der Muskeln und des Bandapparates. Die *Schulter- und obere Rumpfmuskulatur ist hypoplastisch*. Die Wirbelsäule ist gerade, die mittlere Brustwirbelsäule leicht kyphotisch. Der Thorax ist schmal und bildet eine leichte Trichterbrust.

Röntgenbilder: Das seitliche Bild der Brust- und Lendenwirbelsäule läßt eine ausgeprägte Kyphose im mittleren Anteil der Brustwirbelsäule erkennen. Die anterior-posteriore Übersichtsaufnahme zeigt einen sehr schmalen Thorax.

Herz und Lunge sind klinisch ohne pathologischen Befund. Der Leib ist weich, die Leber und die Milz sind nicht vergrößert. Das Genitale ist altersentsprechend entwickelt.

Obere Extremitäten: Es fällt eine *Hypoplasie des M. deltoideus* beiderseits auf. Die *Unterarmmuskulatur ist wenig entwickelt*. Die Hände erscheinen wegen der schmalen Ausbildung der Handwurzelgegend, in der bereits eine deutliche Lücke zu fühlen ist, verkürzt. Die Schulter- und Ellenbogengelenke sind frei beweglich. Die Handgelenke schlottern. Sie sind nach ulnar fast völlig, nach radial etwa bis zu einem Winkel von 60° umzubiegen. Auch die Dorsal- und Volarflexion

ist bis weit über das normale Maß hinaus möglich. Die Fingergelenke sind frei beweglich, es überwiegen die ulnaren Flexoren und Extensoren. Beide Zeigefinger sind nicht abzubiegen.

Röntgenbilder (Abb. 6): Die dorso-volare Übersicht der rechten Hand zeigt im Vergleich zur letzten Aufnahme (Januar 1955) eine eben angedeutete Anlage der Epiphysenkerne des Radius und des Metacarpale I. Die *Metacarpalia sind nach ulnar abgewichen*. Der Bereich der Handwurzel ist beträchtlich verschmälert. Die proximalen Anteile der Metacarpalia sind *unscharf und unregelmäßig begrenzt*, als ob an ihnen ein *destruierender Prozeß* vor sich ginge. Die Epiphysenkerne der Phalangen sind angelegt. Die *Mittelpalanx II und V ist kleiner als die der anderen Finger*.

Untere Extremitäten: Die Oberschenkelmuskulatur ist *hypoton*, die *Unterschenkelmuskulatur hochgradig hypoplastisch*. Der rechte Unterschenkel ist 1 cm kürzer als der linke. Die Fersen stehen in Varusstellung. *Hohlfuß und Pes adduktus* beiderseits. — Die Hüftgelenke, oberen Sprunggelenke und Kniegelenke sind frei beweglich, in den unteren Sprunggelenken sind die Bewegungen bis zu 50% eingeschränkt. Beim Laufen rollt die Patientin den Fuß nicht ab, sondern stampft steif auf den Außenkanten der Füße, während sie die Zehen maximal spreizt, um mit ihnen Halt zu gewinnen.



Abb. 6. Röntgenaufnahme der rechten Hand im Alter von 4 $\frac{1}{2}$ Jahren: Epiphysenkerne von Radius und Metacarpale I eben angedeutet; übrige Handwurzelknochen fehlen. Abstand Metacarpalia—Unterarmknochen sehr schmal. Ulnare Deviation der proximal unscharf begrenzten Metacarpalia. Hypoplasie der Mittelphalangen II und V

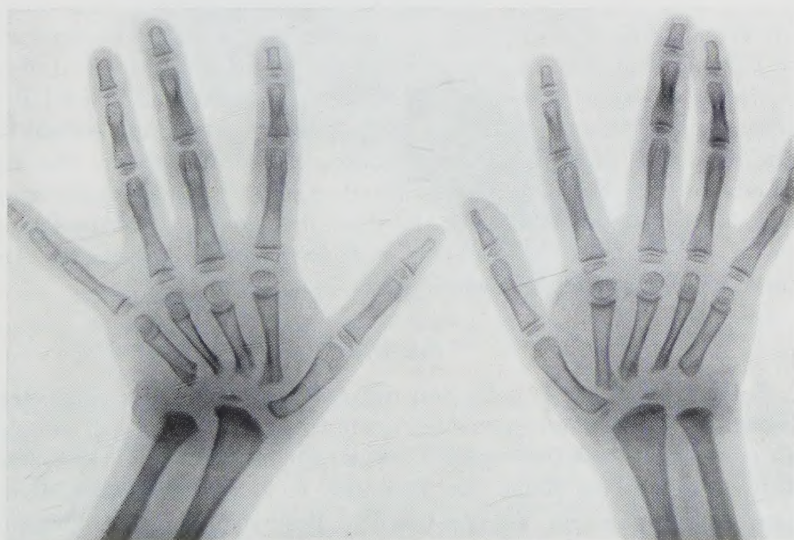


Abb. 7. Röntgenaufnahmen beider Hände im Alter von 5 $\frac{1}{2}$ Jahren: Der osteolytische Prozeß an den Metacarpalia ist links mehr als rechts fortgeschritten, der Spalt der Handwurzel weiter verschmälert, die ulnare Deviation ist noch ausgesprochener

Röntgenaufnahmen: Am linken Fuß ist die Osteoporose im Vergleich zur letzten Aufnahme (Januar 1957) fortgeschritten. Der distale Tibiaepiphysenkern ist unregelmäßig, aber scharf begrenzt. Das *Os naviculare* scheint nur noch eben angedeutet vorhanden zu sein. Die proximalen Anteile der Metatarsalia II—V sind unregelmäßig, aber scharf begrenzt. — Am rechten Fuß ist im Vergleich zur Aufnahme vor $\frac{3}{4}$ Jahren die Knochenstruktur in der Fußwurzel wieder deutlicher zu erkennen, auch sind die Fußwurzelknochen wieder besser voneinander abgegrenzt. Allerdings ist der *Calcaneus* nicht mehr gewachsen, so daß er *kleiner ist als der des linken Fußes*. Der Talus ist noch weiter nach vorne abgerutscht. Das Cuboid ist anscheinend noch kleiner geworden. *Vom Os naviculare und den Cuneiformia sind nur noch angedeutete Reste vorhanden.* — Die Tibiae und Fibulae sind außerordentlich grazil ausgebildet (Abb. 8).

Becken: Das Becken ist relativ klein. Am *Röntgenbild* ist außer einer *Hypoplasie beider Darmbeinschaufeln* kein pathologischer Befund.

Nervensystem: Die Reflexe sind normal. Die grobe Sensibilität ist in Ordnung. Die Untersuchung durch einen Facharzt für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten ergab eine Rachenmandelhyperplasie. Die Augen unserer Patientin zeigten keinen pathologischen Befund. Die Tuberkulinproben nach MANTOUX waren bis 1/100 negativ.

Laboratoriumsuntersuchungen: Blutbild: geringe Anämie; weißes Blutbild normal. Außer einer *konstanten Hypophosphatasämie* normale Serumwerte. Urin o. B. Wasserstoß normal. Hämatologische Geschlechtsbestimmung: chromatinpositiv.

Zusammenfassung der Befunde

Es handelt sich bei unserer Patientin um eine fortschreitende Zerstörung der Hand- und Fußwurzelknochen. Wohl als Folge dieses Prozesses kam es zur Ausbildung von Klumpfüßen und zu einer erheblichen Störung des Ganges. Auch die ulnare Abweichung beider Hände dürfte eine Folge der Knochenerkrankung sein. Die histologische Untersuchung des Operationspräparates aus der rechten Fußwurzel ergab einen degenerativen, an Knorpel und Knochen lokalisierten Prozeß, dessen Bild teilweise an die Osteochondritis dissecans erinnert. Außerdem besteht bei dem Kind eine Hypoplasie der gesamten Skelettmuskulatur. Die Gesichtsbildung ist auffällig. Bei einer sehr flachen Gesichtsebene mit kleiner Nase, langem Philtrum, kleinem Mund hat das Kind einen Hypertelorismus mäßigen Grades sowie einen zurückverlagerten Oberkiefer. Der Unterkiefer zeigt eine Hypoplasie im posterioren Bereich.

Diagnose

Entsprechend der Lokalisation der Störungen und der charakteristischen Gesichtsbildung vermuteten wir zunächst, daß es sich um eine „*Cranio-carpo-tarsale Dystrophie*“ (FREEMAN u. SHELDON) handeln würde, doch stimmten eine Reihe von Befunden nicht mit der Beschreibung dieser Autoren überein. Eine ausführliche Besprechung und Abgrenzung von diesem und anderen Krankheitsbildern folgt.

Therapie

Wegen des erniedrigten Gehaltes an alkalischer Serumphosphatase gaben wir Volon (2mal 1 Tbl./Tg.), als Schutz gegen Infekte Tardocillinsaft (3mal 450000 E/Woche) und außerdem 50 mg Ephynal/Tg., 2mal 2 Dragees Ospulvit/Tg. und

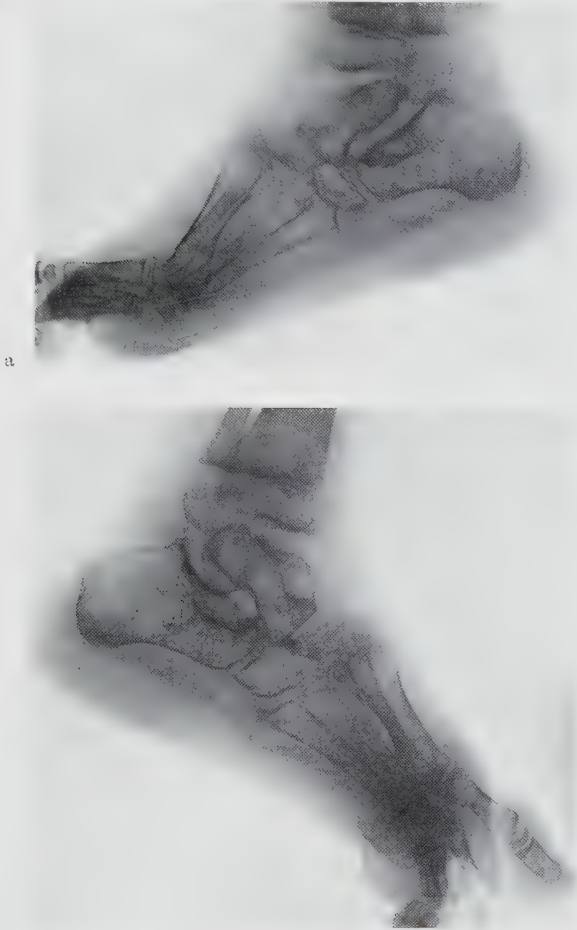


Abb. 8 a u. b. Seitliche Röntgenaufnahme des linken und rechten Fußes mit 4 ½ Jahren: Osteolyse der Ossa navicularia; Calcaneus und Talus rechts kleiner als links

12 Tr. Multibionta/Tg. Es wurden Schuhe mit besonderen Einlagestützen und Liegeschienen für die Nacht angefertigt, um eine weitere Verkrümmung der Füße zu verhindern. Die Patientin wurde am 18. 11. 1958 nach Hause entlassen.

Nachuntersuchung am 16. 12. 1958: In den letzten Wochen ging es dem Mädchen gut. Seit 2 Tagen hinkt es auf dem linken Fuß, der äußerlich unauffällig ist. Wir verordneten für weitere 4 Wochen Volon und ließen das Kind 3 Tage lang im Bett liegen, um die Füße zu entlasten.

Nachuntersuchung am 19. 2. 1959: Die Patientin ist 4 cm gewachsen, hat aber nicht zugenommen. Der Gang ist besser, wenn auch immer noch stampfend. *Alkalische Serumphosphatase mit 8,4 BE normal.*

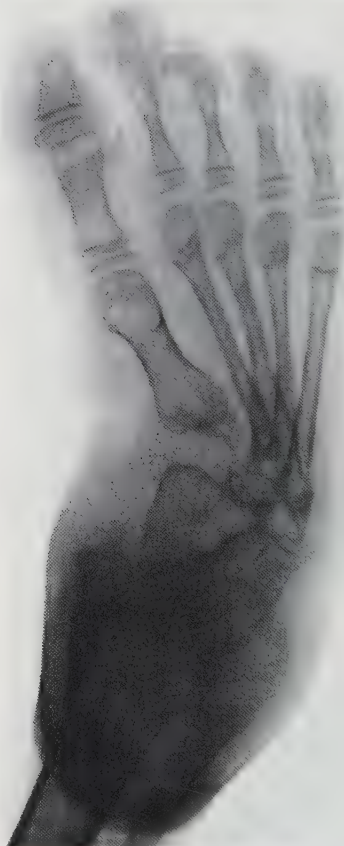


Abb. 9. Dorsoplantare Röntgenaufnahme des rechten Fußes mit 6 Jahren: Der osteolytische Prozeß hat die proximalen Anteile der Metatarsalia ergriffen

Röntgenaufnahmen: Rechte Hand unverändert. Linker Fuß: *Os naviculare nicht mehr vorhanden.*

Nachuntersuchung am 2. 6. 1959: In der Zwischenzeit hatte das Kind eine Grippe und Pneumonie. Seit dieser Zeit macht das Kind das linke Knie steif und hinkt, es klagt aber nicht über Schmerzen. Beim Gehen hat das Kind wenig Ausdauer. Es rollt den linken Fuß, auf dem es hauptsächlich die Außenkanten belastet, nicht ab.

Röntgenbilder: Rechte Hand unverändert. Links *Metacarpalia II—IV weiter abgebaut.* Metacarpale I hat keinen Epiphysenkern. Linker Fuß unverändert. Rechts fällt der Größenunterschied des Talus gegenüber links noch stärker auf.

Therapie: Weiterhin 2mal 1 Volon, Tardocillinsaft, Evion, Calcipot, Multibionta. In den nächsten 4 Wochen soll das Kind im Bett bleiben.

Nachuntersuchung am 2. 7. 1959: Der Gang ist besser, das Kind soll langsam wieder aufstehen.

Zweite stationäre Aufnahme vom 10.—26. 8. 1959: Seit einigen Tagen klagt das Kind über Schmerzen im rechten Knie.

Befund: Das 5½jährige Mädchen ist sehr lebhaft. Es hat die normale Größe für sein Alter, aber das Gewicht eines 3jährigen Kindes. Das Gesicht ist sehr flach, die Wangen sind voller geworden. Der Rumpf ist ziemlich abgemagert. Herz und Lunge sind ohne pathologischen Befund. Die Extremitäten sind

sehr mager. Der Gang ist schlecht. Das Kind biegt das rechte Knie nicht ab, hinkt stark nach links und geht stampfend.

Röntgenbefund: Osteoporose der distalen Abschnitte der Oberschenkel. Rechter Unterschenkel: 3 cm unterhalb der Tibiaepiphyse *bandförmige Unterbrechung der Knochenstruktur und der Corticalis.* Die Fraktur verläuft von lateral oben nach medial unten. Deutliche periostale Reaktion, beiderseits Callusbildung. Beurteilung: Als Ursache der Schmerzen im rechten Knie fand sich eine *Spontanfraktur* im oberen Drittel der rechten Tibia, die bereits reichlich Callusbildung zeigte. Der Befund darf als *Ermüdungsfraktur* gewertet werden. Daher ließen wir das Kind einige Zeit im Bett liegen. Wir gaben 15 mg Vitamin D₃, täglich ½ l Milch, Evion, Calcipot, setzten aber das Volon ab, da es bei längerer Anwendung bekanntlich zu Verkalkungsstörungen führt.

Laboratoriumsbefunde: Blutbild und Serumwerte normal. *Alkalische Serumphosphatase* mit 3,2 BE wieder *erniedrigt*. Außer einer konstanten leichten *Albuminurie* kein pathologischer Nierenbefund. Ausscheidung der Gesamtcorticoide mit 1,9 mg/Tg. und der neutralen 17-Ketosteroide mit 0,8 mg normal. Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH im Eosinophilentest normal. Urinchromatographie: weder vermehrte Ausscheidung normalerweise vorhandener Aminosäuren, noch pathologische Aminoacidurie.

Nachuntersuchung am 10. 11. 1959: Allgemeinzustand des Kindes gut; links noch deutlichere Hohlfußbildung.

Röntgenbilder: Noch ausgeprägtere Hohlfußstellung als früher. An der Stelle der alten Fraktur ist noch ein Perioststreifen und eine vermehrte Einlagerung von Calciumsalzen sichtbar. — Rechte Hand unverändert. Links *Abbau der Metacarpalia II—IV noch weiter fortgeschritten* und ulnare Deviation noch ausgeprägter (Abb. 7).

Nachuntersuchung am 9. 2. 1960: Das Kind bekam vor 4 Wochen nochmals 15 mg Vitamin D₃. Das Gesicht ist noch flacher geworden. Die *rechte Handwurzel ist stark geschwollen*. Sonst geht es dem Kind recht gut.

Nachuntersuchung am 2. 6. 1960: Das Mädchen bekam einen Fahrstuhl. Es läuft aber trotzdem den Weg in den Kindergarten am Tag 4mal, ermüdet aber rasch.

Röntgenbilder: Der *Zerstörungsprozeß an den Metatarsalia ist weiter fortgeschritten* (Abb. 9).

Zusammenfassung und Besprechung der Befunde

Im Vergleich zum ersten stationären Aufenthalt hat sich der Lokalbefund an den Händen und Füßen leider verschlechtert. Jetzt sind auch die distalen Anteile der Unterarm- und Unterschenkelknochen vom Zerstörungsprozeß betroffen. Die Spontanfraktur der rechten Tibia dürfte aber Folge der entkalkenden Volontherapie sein, ist als Ermüdungsfraktur aufzufassen und heilte unter entsprechender Therapie ab. Die Hypophosphatasämie ließ sich wiederum bestätigen. Durch Mischung mit Serum normaler und erhöhter Phosphataseaktivität ließ sich ausschließen, daß ein Phosphatasehemmstoff im Serum der Patientin vorhanden ist. Da sich bei der Urinchromatographie kein Phosphoräthanolamin nachweisen ließ, ist eine Hypophosphatasie (RATHBUN) unwahrscheinlich^{1, 5, 14, 22, 26, 29}. Störungen des Calcium- und Phosphorstoffwechsels und der Nebenschilddrüsenaktivität waren bis auf einen an der oberen Grenze der Norm liegenden Serumcalciumspiegel nicht nachzuweisen. Der Befund eines erhöhten Serumcholesterinspiegels ist nicht einzuordnen. Dagegen dürfte die geringe Ausscheidung von Gesamtcorticoiden und 17-Ketosteroiden bei normaler Reaktion der Nebennierenrinde auf ACTH Folge der vorangegangenen Therapie mit Nebennierenrindenhormonen sein. Außer einer konstanten Albuminurie fand sich kein Anhalt für eine Nierenerkrankung. Es ist den ganzen Untersuchungsbefunden nach unwahrscheinlich, daß eine allgemeine Stoffwechselstörung Ursache der Veränderungen am Knochen ist.

Auf die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit gewissen Symptomen der Cranio-carpo-tarsalen Dystrophie wurde bereits hingewiesen. Darum sollen die bisher beschriebenen Beobachtungen dieses Krankheitsbildes im Folgenden besprochen werden.

Besprechung und Abgrenzung der Beobachtung gegenüber ähnlichen Krankheitsbildern

FREEMAN u. SHELDON beschrieben 1938 2 nicht verwandte Kinder, die wegen einer eigenartigen Gesichtsbildung und Hand- und Fußmißbildungen bisher unbekannter Art auffielen. Die Krankheit wurde als Cranio-carpotarsale Dystrophie bezeichnet⁷. 1953 berichtete OTTO²¹ über einen 3. Fall von Cranio-carpotarsaler Dystrophie, dem er weitere Beobachtungen hinzufügen konnte. Außerdem berichtete KÜLZ über eine Beobachtung. Die von FREEMAN u. SHELDON beobachteten Kinder, ein Knabe und ein Mädchen, waren beide Frühgeborene und erste Kinder ihrer Eltern. Die Familienanamnesen waren unauffällig. Gleich nach der Geburt fiel auf, daß die Hände und Füße deformiert waren. Die Hände wiesen eine ulnare Deviation auf. Auf den Röntgenbildern konnten keine pathologischen Veränderungen beobachtet werden. Die Füße waren in Equinovarusstellung deformiert, die Röntgenbilder ergaben keinen Anhalt für einen osteolytischen Prozeß. Auffallend war die Gesichtsbildung. Der Gesichtsschädel war im Vergleich zum Hirnschädel zu klein. Die Gesichtsebene war sehr flach. Die Augen waren tief eingesunken und weiter als normal voneinander entfernt. Die Nasenwurzel war sehr breit gegenüber der schmalen, nicht aus dem Gesichtsniveau hervorragenden übrigen Nase. Die Wangen waren dick, rot und glänzend. Das Philtrum war sehr lang, der Mund klein mit schmalen Lippen. Auf der Röntgenaufnahme des Kopfes fielen 3 Besonderheiten auf: eine steilgestellte vordere Schädelgrube, eine unvollständige Vereinigung des Os frontale mit der vorderen Schädelgrube, so daß das untere Ende der Schädelgrube einen freien Fortsatz bildete und ein im Vergleich zum queren Durchmesser des Schädels zu kleiner Gesichtsschädel.

Die Kinder wurden bis zu einem Alter von 30 bzw. 19 Monaten beobachtet, wobei der Befund im wesentlichen unverändert blieb. OTTO beobachtete seine Patientin, die fast die gleichen Symptome wie die von FREEMAN u. SHELDON beschriebenen Kinder aufwies, bis zu ihrem 5. Lebensjahr. Auch hier blieben die Befunde ziemlich unverändert.

Die Cranio-carpotarsale Dystrophie weist also einige Symptome auf, die wir auch bei unserer Patientin fanden: die eigenartige Gesichtsbildung, carpale und tarsale Deformitäten. Im Unterschied zur Cranio-carpotarsalen Dystrophie sind die Hand- und Fußmißbildungen bei unserer Patientin aber nicht angeboren, sondern Folge des osteolytischen Prozesses. Durch die mit Röntgenbildern belegte progrediente Osteolyse unterscheidet sich dieses Krankheitsbild wesentlich von der Cranio-carpotarsalen Dystrophie.

Ein weiteres Krankheitsbild, dessen Symptome zum Teil denen unserer Patientin gleichen, ist die von FRANÇOIS⁶ 1943 beschriebene Erkrankung,

die unter dem Namen *Dystrophia dermo-chondro-cornealis familiaris* bekannt ist. FRANÇOIS beobachtete Geschwister, deren Vater Epileptiker und debil war. Sie waren bei der Geburt normal. Mit 1—2 Jahren kam es zu Deformierungen der Hände und mit etwa 5 Jahren traten Beschwerden in den Füßen auf. Auf den Röntgenbildern konnte man bis zum 11. bzw. 12. Lebensjahr der Kinder eine fortschreitende Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen verfolgen. Außerdem fielen bei den Kindern Hautknoten auf, die immer wieder verschwanden, um an neuer Stelle wieder zu entstehen. Mit 8—9 Jahren begannen die Veränderungen der Cornea in Form zentraler, subepithelialer, degenerativer Trübungen. Die alkalische Serumphosphatase war stark erniedrigt.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Hautknoten zeigte, daß diese aus festem, kollagenem Bindegewebe mit kompakten kollagenen Fasern bestanden. Charakteristisch waren kleine Gruppen von großen Zellen, mit randständigem Kern und teilweise vacuolisiertem Protoplasma. Diese Schaumzellen waren xanthomatös. Diagnose: einfache Fibrose oder Lipoidose. Am histologischen Präparat der Cornea zeigten die vorhandenen Histiocyten in der Bowmanschen Membran, daß die Veränderungen sich mit denen der Haut deckten.

Ein weiterer Fall von *Dystrophia dermo-chondro-cornealis* wurde durch die Veröffentlichung von WIEDEMANN³¹ 1958 bekannt. Er beschrieb ein Mädchen, in deren Familien Krankheiten im Sinne eines Arthritismus (Diabetes, Rheuma, Gicht) vorhanden sind. Der Vater war astigmatisch, die Mutter litt an einer nicht genau bekannten Retinaaffektion, die sich im 6. Monat der 3. Gravidität (Patientin) manifestierte und auf die Fovea centralis beschränkt blieb. Bei der Patientin entwickelten sich in der gleichen Reihenfolge die gleichen Symptome wie bei den von FRANÇOIS beobachteten Kindern. Der Serumphosphatasegehalt soll aber normal gewesen sein. Die Patientin sei trotz der erheblichen Deformierungen der Hände und Füße noch recht leistungsfähig gewesen. Sie konnte zeichnen, auf der Maschine schreiben, Klavier spielen und bis zu 6 km ohne große Ermüdung wandern.

Die charakteristischen Veränderungen an den Händen und Füßen unserer Patientin scheinen denen der Kinder mit François'scher Krankheit auch in der zeitlichen Reihenfolge ihres Auftretens sehr ähnlich zu sein. Xanthomatöse Hautknoten konnten wir bei unserer Patientin nicht beobachten. Die Corneatrübungen traten in den beschriebenen Fällen erst im Alter von etwa 8 Jahren auf, so daß sie bei unserer Patientin noch gar nicht vorhanden sein müssen. Andererseits fehlen bei der François'schen Krankheit die eigenartigen Gesichterscheinungen unserer Patientin.

Auch mit dem *Syndrome osteodystrophique de nature congenitale probable*, das 1956 von JULIEN MARIE¹⁶ beschrieben wurde, hat die

Tabelle

	Kopf		Obere Extremitäten	
	Schädel	Gesicht		Röntgenbild
Eigene Beobachtung	Großer Hirn-, kleiner Gesichtschädel	Flache Gesichtsebene, starre Mimik	2. Jahr: fortschreitende Deformierung, ulnare Deviation	Fortschreitende Osteolyse der Hand
Cranio-carpotarsale Dystrophie	Großer Hirn-, kleiner Gesichtschädel	Flache Gesichtsebene, starre Mimik	Angeborene Deformierung der Hände; ulnare Deviation	Keine Osteolyse
Dystrophia dermochondrocornealis	—	9. Jahr: zentrale subepitheliale Corneatrübung	2. Jahr: fortschreitende Deformierung der Hände	Fortschreitende Osteolyse der Handwurzel
Syndrome osteodystrophique	Kleiner Schädel suborbitale Gebiete zurückgezogen	Mittelgroße Nase	5. Jahr: fortschreitende Deformierung der Hände. 9. Jahr: Deformierung der Unterarme. 12. Jahr: Deformierung der Ellenbogengelenke	Fortschreitende Osteolyse

Krankheit unserer Patientin viele Symptome gemeinsam. MARIE beobachtete ein Mädchen, das bei der Geburt und in den ersten 4 Lebensjahren unauffällig war. Mit 5 Jahren begannen Gangstörungen, die mit der Zeit zunahmen, zur Deformierung der Füße und zur Verkürzung der Beine führten. Am Röntgenbild ließ sich eine fortschreitende Osteolyse der Fußwurzelknochen verfolgen, die später auch auf die Unterschenkelknochen übergriff. Gleichzeitig kam es auch an den Händen zu fortschreitender Deformierung. Die *Röntgenbilder* zeigten wie an den Füßen eine progrediente Zerstörung der Handwurzelknochen und später auch der Ellenbogengelenke. — Außerdem fehlte bei dem Mädchen die erste Rippe rechts ganz, links war sie atrophiert. Die Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule ließen normale Wirbelkörper, aber atrophiierte Dornfortsätze erkennen. Im Brustbereich waren die Dornfortsätze hypertrophiert, die Querfortsätze bildeten richtige Flügel; die Wirbelkörper waren hoch und schmal. An der Lendenwirbelsäule waren die Dornfortsätze atrophiert. Der Schädel des 17jährigen Mädchens war klein, das Gesicht infantil. Im Serum fiel ein verminderter Phosphatasegehalt auf.

Histologische Untersuchung der Probeexcision aus einer osteolytischen *Rippe*: Es findet sich eine beträchtliche Verdünnung der Compacta und

Tabelle

Untere Extremitäten	Wirbelsäule	Haut	Alkalische Serumphosphatase
Röntgenbild			
6. Jahr: fortschreitende Deformierung, Klumpfüße	Fortschreitende Deformierung der Fußwurzel	—	Erniedrigt
Angeborene Deformierung, Klumpfüße	Keine Osteolyse	—	Erniedrigt oder normal
6. Jahr: fortschreitende Deformierung der Füße	Fortschreitende Osteolyse der Fußwurzel	Skoliose der Lumbalwirbelsäule	Xanthomatöse Hautknoten
6. Jahr: fortschreitende Deformierung der Füße	Fortschreitende Osteolyse	HWS: Dornfortsätze atrophiert. BWS: Dornfortsätze hypertrophiert. LWS: Dornfortsätze atrophiert	Erniedrigt

Spongiosa und ein Überschuß an Osteoclasten. Es sind viele Capillaren vorhanden, das Mark und die Weichteile sind extrem vascularisiert. Probeexcision aus der Clavicula: Im Knochenmark sind zahlreiche blutgefüllte Capillaren mit dünnen Gefäßwänden vorhanden. In dem fibrösen Gewebe, das das verschwundene Knochengewebe ersetzt, sind viele, reich anastomosierte Gefäße, die von hohen Endothelzellen ausgekleidet sind, vorhanden. Sie enthalten aber keine Erythrocyten. Nach GORHAM u. STOUT⁸ soll dieser Befund der Hämangiomatose ähneln.

Unsere Patientin hat also viele Symptome des Syndrome osteodystrophique: die fortschreitende Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen, auffallende Gesichtsbildung (wenn sie auch von MARIE nicht so charakteristisch beschrieben wurde wie von FREEMAN u. SHELDON) und eine Hypophosphatasämie. Andererseits zeigt unsere Patientin weder Wirbelveränderungen noch Rippenatrophien. Die histologische Untersuchung der osteolytischen Rippe der Patientin MARIES zeigte, daß der verschwundene Knochen wie bei unserer Patientin durch fibröses Bindegewebe ersetzt wurde. MARIE beschrieb als Charakteristikum ein extrem vascularisiertes Mark und viele reich anastomosierte Gefäße, die keine Erythrocyten enthielten. Er glaubt, daß die Capillarproliferationen die Osteolyse

hervorrufen. Dagegen fielen bei der Probeexcision aus dem Bereich des Os naviculare unserer Patientin keine ausgesprochenen Capillarproliferationen auf. Es wird später noch gezeigt, daß es sich trotzdem um ähnliche Störungen handeln kann, wenn man die reichliche Gefäßproliferation als früheres Stadium der Osteolyse annimmt.

Der Vergleich der einzelnen Symptome unserer Patientin mit den beschriebenen Krankheitsbildern ergab, daß es sich bei ihr trotz der ähnlichen äußeren Erscheinungen nicht um eine Cranio-carpo-tarsale Dystrophie handelt. Nahe Verwandtschaft der Symptome und des Verlaufes der Erkrankung besteht zur Françoischen Krankheit und zum Syndrome osteodystrophique. Vielleicht ist die Dystrophia dermo-chondro-cornealis nur eine Abart des Syndrome osteodystrophique. Eine Entscheidung darüber ist wegen der Seltenheit der Erkrankungen nicht zu treffen.

Die Tabelle soll das Wichtigste über die Differentialdiagnose dieser Erkrankung gegenüber dem *Freeman-Sheldon-Syndrom*, der *Françoischen Krankheit* und dem *Syndrome osteodystrophique* veranschaulichen.

Lokalisation und Charakter der Veränderungen bei einigen carpo-tarsalen Verknöcherungsstörungen, die bei Erwachsenen beschrieben wurden^{25, 27, 28} weisen neben abweichenden Symptomen gewisse Gemeinsamkeiten mit den geschilderten Krankheitsbildern auf. In den von SCHINZ u. FURTWÄNGLER sowie von SCHMIDT mitgeteilten Fällen handelte es sich um familiäre Störungen in der Anlage der Handwurzel- und Fußwurzelknochen, um Verknöcherungsstörungen an den distalen Enden von Radius und Ulna sowie an den distalen Teilen der Metatarsalia und an beiden Enden der Metacarpalia. Außerdem war die Ausbildung der Epiphysenkerne verschiedener langer Röhrenknochen und der Fingerphalangen gestört. Diese Veränderungen führten bei einem Teil der beschriebenen Patienten zu einer weitgehenden Bewegungseinschränkung der Gelenke und Verkrüppelung. Da später bei einigen Patienten Cornea-trübungen auftraten^{24, 25}, wurde das Krankheitsbild von SCHARF und später von DE RUDDER dem Formenkreis der Dysostosis multiplex zugeordnet. Die Berechtigung dieser Auffassung wird von ULLRICH vermutlich zu Recht bezweifelt, da klinisches und röntgenologisches Krankheitsbild bemerkenswert von der Pfaundler-Hurlerschen Krankheit abweichen. Dagegen läßt die Kombination der beobachteten Befunde an die von FRANÇOIS beschriebene, ebenfalls familiäre Erkrankung denken.

Die anamnestischen Daten sind allerdings nicht so ausführlich, daß sie eine Beurteilung des Verlaufes erlauben. Den Angaben von SCHMIDT, der ebenso wie STENS den gleichen Patienten wie SCHINZ u. FURTWÄNGLER beschreibt, ist nur zu entnehmen, daß die Hornhauttrübung erst im 4. Lebensjahrzehnt begonnen haben kann. Dies war anscheinend auch bei seiner ebenfalls erkrankten Schwester der Fall. Die morphologischen Schilderungen der Befunde am Auge von FRANÇOIS einerseits und

SCHMIDT andererseits entsprechen einander. Ersterer konnte nachweisen, daß die Corneatrübung ebenso wie die Hautveränderungen auf Lipoidspeicherungen beruhten. Er hält deswegen eine Störung des Lipoidstoffwechsels für die Ursache der Augen- und Knochenveränderungen.

Andererseits sind bei dem von SCHINZ u. FURTWÄNGLER beschriebenen Patienten Befunde hervorzuheben, die bei anderen Patienten mit craniocarpalen Dystrophien nicht beobachtet wurden: Die erhebliche Bewegungseinschränkung der Gelenke, die plumpe Ausbildung der Knochen und die epiphysären Störungen.

Pathogenese und Ätiologie

Die Veränderungen an den Extremitäten unserer Patientin ähneln den spontanen aseptischen Nekrosen, die isoliert an den verschiedensten Knochen bekannt sind und als Morbus Köhler I und II, Kienböck, König, Perthes, Schlatter, Calvé usw. bezeichnet werden. Daher sollen Pathogenese und Ätiologie der aseptischen Knochennekrosen besprochen werden.

Pathogenese der aseptischen Nekrosen

Eine mechanische Überbeanspruchung eines Skeletteiles führt zu lokalen Einbrüchen der Spongiosa. Dabei kommt es zu Blutungen in die Markräume und zur Kompression derselben. Daraus resultieren örtliche Zirkulationsstörungen, die zu lokalen Knochennekrosen führen. Durch den Abbau der Knochensubstanz kommt es zur Freisetzung von Calciumsalzen. In dem die Nekrose umgebenden Gewebe führt die örtliche Calciumüberladung entweder zu knöcherner Sklerose, wenn das Mesenchym reagieren kann, oder es kommt zu fortschreitender Knochenatrophie, wenn das umgebende Mesenchym insuffizient ist. Es ergeben sich daher folgende prognostische Möglichkeiten: Bei frühzeitiger Entlastung des Knochens ist eine weitgehende *Restitution* möglich, wenn sie auch Monate bis Jahre in Anspruch nimmt. Je mehr der Knochen aber belastet wird, um so größer ist die resultierende Deformierung. Es kommt zur *Reparation* der Knochennekrose durch Umwandlung der Umgebung in Faserknorpel und Bindegewebeinsprossung. Ist gleichzeitig die mesenchymale Reaktion gestört, dann breitet sich der Prozeß der Knochennekrose aus und es kommt zur fortschreitenden Osteolyse und damit zum *Zusammenbruch* des ganzen Knochens. Aus der Literatur sind Fälle bekannt, wo es im Anschluß an ein meist sehr geringes Trauma zu unaufhaltsam fortschreitender Osteolyse ganzer Knochen oder Knochengebiete gekommen ist. Man könnte sich vorstellen, daß die beim Abbau des nekrotischen Knochens freiwerdenden Substanzen fermentativ lytisch die benachbarten gesunden Knochen schädigen. Tritt nun noch eine relative Überbelastung dieser Knochen durch den Funktionsausfall ihres Nachbarknochens hinzu, so werden auch diese Knochen der Osteolyse anheim-

fallen. Die Histologie der Osteonekrosen ist von DERICAUX³ am Beispiel der Köhlerschen Erkrankung beschrieben worden: Der knorpelige Überzug der Metatarsalia zeigt stellenweise mucoide Degeneration, die auf kleine Inseln, nahe der Knorpel-Knochengrenze beschränkt ist. Manchmal löst sich hier der Knorpel vom darunterliegenden Knochen ab und nimmt einige Bruchstücke des Knochens mit. Unter der Knorpelhülle ist eine fibröse Zone. Unter diesen Knorpelnekroseherdchen zeigt das Knochengewebe Quellung und Nekrose. Es sind leere Knochenzellen oder veränderte Zellkerne sowie eine blasse und granulierte Grundsubstanz vorhanden. Die Knochentrabekeln weisen meist eine zentrale Nekrose auf. An einigen Stellen herrscht osteoclastische Resorption vor, während an anderen Stellen die Osteoblasten proliferieren und die Lacunen zwischen den Trabekeln ausfüllen. Die intertrabeculären Räume enthalten vorwiegend ein fibrohistiocytäres Mark. Stellenweise sind die Spongiosaräume von reichlich erweiterten Blutgefäßen ausgefüllt. Daneben findet sich auch Fettmark. Die Präparate aseptischer Knochennekrosen zeigen markante Veränderungen der Osteocyten und der Grundsubstanz. Die Osteocyten haben stark veränderte oder gar keine Kerne, stellenweise sind die leeren Zellen zusammengeballt. In der Grundsubstanz sind die osteocytären Ausläufer unterbrochen. Letztlich stirbt die Knochenzelle ab ohne Osteoclasten gebildet zu haben. Die Köhlersche Erkrankung ist also gekennzeichnet durch eine osteocytäre Nekrose und eine reaktive, von den mesenchymalen Verhältnissen abhängige Osteosklerose.

Die Veränderungen im histologischen Bild der Probeexcision des Os naviculare pedis unserer Patientin sind dem typischen Bild aseptischer Knochennekrosen sehr ähnlich, wenn auch bei letzteren kein Osteoid in den Markräumen beobachtet wird. Bei der Patientin von J. MARIE fiel im histologischen Bild einer osteolytischen Rippe ein enormer Gefäßreichtum auf. Das Gewebe zeigte dabei die typischen Merkmale der aseptischen Nekrosen: osteocytäre Nekrose und fibröser Ersatz des zugrunde gegangenen Knochens. Wegen der reichlichen Capillarproliferationen sowohl in dem fibrösen Gewebe, das den Knochen ersetzte, als auch im umgebenden Muskel- und Fettgewebe, ordnete MARIE die Veränderungen der sog. Hämangiomatose ein. Diese von GORHAM u. STOUT beschriebene Krankheit ist bei etlichen Fällen von spontaner progressiver Osteolyse beobachtet worden. Das histologische Bild ist hier durch reichliche Capillarproliferationen gekennzeichnet. Im Mark, im fibrösen Ersatzgewebe und in den umgebenden Weichteilen erscheinen stark verzweigte Capillaren, die von hohen, teilweise gequollenen Endothelzellen ausgekleidet sind, und meist reichlich Erythrocyten enthalten. Diese Gefäßwucherungen ähneln stark denen, die in den Weichteilen distal von arteriovenösen Fisteln beobachtet werden und werden daher als Hämangiomatose bezeichnet. Hämangiome im Knochen können diesen umschrieben

zerstören, aber nie vollständig auflösen, wie die Hämangiomatosen. GORHAM u. STOUT⁸ nehmen an, daß die Capillarproliferationen im Knochenmark die Ursache der Nekrosen sind. Durch die Hyperämie käme es zu einer Störung im Gleichgewicht zwischen Osteoclasten und Osteoblasten, so daß ein Überwiegen der Knochenzerstörung über die Knochenneubildung resultiere. Wir sind aber der Ansicht, daß die übermäßige Vascularisation nicht die Ursache, sondern Folge der Nekrosen sein kann und ihren Sinn im Abtransport der bei der Nekrose anfallenden Stoffwechselprodukte hat. Hierfür sprechen auch folgende Beobachtungen, die GORHAM u. STOUT an den histologischen Schnitten ihrer Fälle machten:

1. An Stellen, wo gerade erst der Knochen verschwunden war, waren nur kleine Gruppen neugebildeter Gefäße zu sehen.

2. Dort, wo der osteolytische Prozeß rasch fortschritt und nur noch spärliche Züge von Knochengewebe übriggeblieben waren, waren sehr zahlreiche Capillaren, die mit Erythrocyten gefüllt waren, vorhanden.

3. In späteren Stadien zeigte das fibröse Gewebe, das an die Stelle des verschwundenen Knochens getreten war, viele frei anastomosierende Gefäße, die aber von Erythrocyten leer waren und eine Auskleidung von gequollenen Endothelzellen hatten.

4. In einem Fall konnte sogar später das Verschwinden dieser Gefäße beobachtet werden.

Obwohl das histologische Bild bei unserer Patientin keine ausgesprochene Capillarproliferation erkennen läßt, braucht es sich hier nicht um eine andere Störung als beim Syndrome osteodystrophique handeln. Es kann sein, daß die Osteolyse bei unserer Patientin zum Zeitpunkt der Probeexcision sich in einem anderen Entwicklungsstadium befand, als die Nekrosen der von MARIE untersuchten Knochen seiner Patientin.

Ätiologie der beschriebenen Störungen

Als Ursache der spontanen aseptischen Nekrosen wurden Traumen, auch Mikrotraumen und Überanstrengungen sowie Durchblutungsstörungen und Allgemeinstörungen in Betracht gezogen. Da die Osteolysen bei unserer Patientin symmetrisch an den Hand- und Fußwurzelknochen auftraten, handelt es sich zweifellos um eine Knochensystemerkrankung. Deshalb ist die *traumatische Genese* (ähnlich der Sudeckschen Erkrankung, der Kienböckschen Nekrose bei Arbeitern mit Preßluftschlämmern oder den gelegentlich beschriebenen fortschreitenden Osteolysen nach Frakturen⁴) in unserem Falle sehr unwahrscheinlich. Auch Mikrotraumen und Überanstrengungen kommen als Ursache kaum in Betracht, weil die Osteolysen bei unserer Patientin nicht nur an besonders beanspruchten Stellen des Skelets auftreten, sondern symmetrisch Hände und Füße betreffen.

Auch haben die Beschwerden zu einem Zeitpunkt begonnen, wo Belastungen überhaupt noch keine Rolle spielten. Zwar hat man bei Klumpfüßen wegen der besonderen Beanspruchung des Tarsus gelegentlich Verknöcherungsstörungen der Fußwurzelknochen beobachtet¹⁹, in unserem Fall sind aber die Klumpfüße nicht Ursache, sondern Folge der Störungen der Fußwurzelknochen. — *Allgemeine Ernährungsstörungen* werden vielfach für die Osteolysen verantwortlich gemacht. Bekannt sind die Akroosteolysen infolge trophischer Störungen der Extremitäten. Sie gehen aber mit Hautstörungen, Ulcerationen und Sensibilitätsstörungen einher, unterscheiden sich also wesentlich von unserem Krankheitsbild⁹. Aseptische Knochennekrosen kommen auch bei der Sichelzellenanämie, also bei einer anämischen Ernährungsstörung vor¹⁸. Bei der Osteochondrosis juvenilis coxae Perthes ist die Prothrombinzeit stark verkürzt, was für eine mangelhafte Blutzufuhr und Mangelernährung sprechen soll¹¹. Bei Ernährungsstörungen der Hand- und Fußwurzelknochen sind die Ossa navicularia und lunata zuerst und am stärksten betroffen, weil sie relativ schlecht mit Gefäßen versorgt sind. Die Multangula dagegen sind reich vascularisiert, sie bleiben auch in allen beschriebenen Fällen von Osteolysen relativ lange intakt¹⁵. Mit den Ernährungsstörungen überschneiden sich teilweise *örtliche Störungen der Gefäßversorgung* als Ursache der Osteolysen. Experimentell konnten durch örtliche Ischämien aseptische Knochennekrosen erzeugt werden¹⁴. Bei Lepra kommt es infolge Wandverdickung der zuführenden Arterien zur Atrophie der Knochen, besonders der Hand- und Fußwurzelknochen¹⁵. Es darf hier nochmals an die Acroosteolyse erinnert werden. Beim angeborenen Klumpfuß beobachtet man ein Zurückbleiben der Entwicklung des Os naviculare und Deformierung der Fußwurzelknochen als Folge schlechter Blutversorgung¹⁷. Auch bei der Marie-Lerischen Krankheit handelt es sich um Ernährungsstörungen, die auf rheumatischen Veränderungen der Gefäße beruhen. Da die Störungen bei unserer Patientin selektiv die Hand- und Fußwurzelknochen betreffen, also Stellen, die sich entwicklungsgeschichtlich entsprechen, wäre es denkbar, daß in der Zeit der embryonalen Entwicklung, in der die Gefäße für diese Gebiete angelegt wurden, eine Störung eintrat. Dann wären diese Knochen relativ schlecht ernährt. — Es wären noch *lokale Anomalien des Knochenstoffwechsels* als Ursachen der Knochennekrosen zu erörtern. Die konstant verminderte Phosphataseaktivität bei unserer Patientin könnte einen Hinweis in dieser Richtung geben. Dagegen ergaben die Serum- und Urinuntersuchungen keinen Befund, der auf eine allgemeine Störung des Mineralstoffwechsels, der Nebenschilddrüsen- oder Nebennierenfunktion schließen ließe. Zu einer genauen Untersuchung der lokalen Stoffwechselverhältnisse müßte Gewebe der betroffenen Knochen histochemisch untersucht werden, was verständlicherweise nicht möglich ist.

Zur Frage der Erbllichkeit der Erkrankung

Aus der Familienanamnese unserer Patientin ist bekannt, daß

1. ein Vetter des Vaters eigenartig verkrüppelt war;
2. der älteste Bruder der Patientin schon 3 Frakturen infolge geringfügiger Traumen erlitt;
3. der andere Bruder einen angeborenen Klumpfuß hat.

Man darf daher annehmen, daß mindestens eine familiäre Disposition zu Knochenerkrankungen vorhanden ist. Leider umfaßt die Sippe außer den untersuchten Familienangehörigen keine Glieder mehr, die noch untersucht werden könnten. Der Vetter des Vaters verstarb im Krankenhaus einer rheinischen Großstadt, dessen Unterlagen durch den Krieg vernichtet wurden.

FRANÇOIS beobachtete die Störungen bei Geschwistern. WIEDEMANN stellte in der Familienanamnese seiner Patientin „Arthritismus“ fest. Wenn sich demnach auch keine eindeutigen Erbgänge nachweisen lassen, weisen die vorliegenden Beobachtungen doch auf konstitutionelle Momente hin, die für die fortschreitende Osteolyse verantwortlich sein können. Für den konstitutionellen Charakter der Störungen sprechen auch die Gesichts- und Schädelanomalien sowie die starke Muskelhypoplasie und das Untergewicht.

Prognose

Wegen der großen Ähnlichkeit der Symptome unserer Patientin mit denen bei der *Françoisschen Krankheit* und beim *Syndrome osteodystrophique*, muß man leider annehmen, daß der Verlauf der Erkrankung unserer Patientin den obengenannten Fällen ähnlich sein wird. Wenn man die beschriebenen Krankheitsbilder zusammenfaßt, ergibt sich folgende Reihenfolge ihrer Entwicklung: Mit 2 Jahren Beginn der Osteolyse an den Handwurzelknochen, mit 3—5 Jahren auch an den Fußwurzelknochen fortschreitende Osteolyse. In den folgenden Jahren wurden auch die Metacarpalia, Metatarsalia, Unterarm- und Unterschenkelknochen vom Zerstörungsprozeß ergriffen und später auch die Ellenbogen betroffen. In einem Teil der Fälle kommt es gleichzeitig zur Bildung xanthomatöser Hautknoten und etwa mit 8 Jahren zur Ausbildung zentraler, subepithelialer Corneatrübungen.

Zusammenfassung

Es wird über ein 6jähriges Mädchen berichtet, das bei der Geburt unauffällig war und sich im 1. Lebensjahr gut entwickelte. Seit dem 8. Lebensmonat hatte es Beschwerden in den Händen und seit dem 3. Jahr Gangstörungen. Die Röntgenaufnahmen zeigen eine fortschreitende Osteolyse der Hand- und Fußwurzelknochen, die später auch auf die Metacarpalia, Metatarsalia, Unterarm- und Unterschenkelknochen übergriffen.

1. ...
2. ...
3. ...
4. ...
5. ...
6. ...
7. ...
8. ...
9. ...
10. ...
11. ...
12. ...
13. ...
14. ...
15. ...
16. ...
17. ...
18. ...
19. ...
20. ...
21. ...
22. ...
23. ...
24. ...
25. ...
26. ...
27. ...
28. ...
29. ...
30. ...
31. ...
32. ...
33. ...
34. ...
35. ...
36. ...
37. ...
38. ...
39. ...
40. ...
41. ...
42. ...
43. ...
44. ...
45. ...
46. ...
47. ...
48. ...
49. ...
50. ...
51. ...
52. ...
53. ...
54. ...
55. ...
56. ...
57. ...
58. ...
59. ...
60. ...
61. ...
62. ...
63. ...
64. ...
65. ...
66. ...
67. ...
68. ...
69. ...
70. ...
71. ...
72. ...
73. ...
74. ...
75. ...
76. ...
77. ...
78. ...
79. ...
80. ...
81. ...
82. ...
83. ...
84. ...
85. ...
86. ...
87. ...
88. ...
89. ...
90. ...
91. ...
92. ...
93. ...
94. ...
95. ...
96. ...
97. ...
98. ...
99. ...
100. ...

Lebenslauf:

Am 29. 3. 1937 wurde ich als Tochter des Architekten Hermann Liersch und seiner Ehefrau Mariella in Nürnberg geboren, wo ich meine Kindheit verbrachte. 1943 kam ich in Beratzhausen/Opf. in die Volksschule. Ab 1946 besuchte ich das Institut der Englischen Fräulein in Nürnberg. 1951 trat ich in die Städt. Mädchenoberrealschule Labenwolf in Nürnberg ein und legte dort 1954 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1954/55 begann ich das Medizinstudium in Erlangen, wo ich 1957 das Physikum machte. Im Sommersemester 1958 studierte ich ein Semester in Wien. Ab Wintersemester 1958/59 war ich wieder in Erlangen. Im Sommersemester 1960 legte ich in Erlangen das Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich am 1. Juli 1960 in der Universitätskinderklinik Erlangen.

